

09/78681.3

PCT/JP00/04651

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

12.07.00

JP 00/465

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 7月12日

REC'D 04 SEP 2000

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第198012号

出 願 人

Applicant(s):

サントリー株式会社
佐藤製薬株式会社

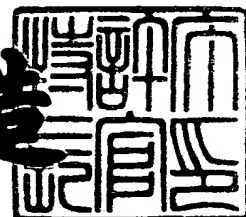
18/1

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3064415

【書類名】 特許願
 【整理番号】 991316
 【提出日】 平成11年 7月12日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 A61K
 【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区東大井 6 丁目 8 番 5 号 佐藤製薬株式会社
 内

【氏名】 多々良 光敏

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区東大井 6 丁目 8 番 5 号 佐藤製薬株式会社
 内

【氏名】 清水 俊人

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区東大井 6 丁目 8 番 5 号 佐藤製薬株式会社
 内

【氏名】 福元 良一

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県邑楽郡千代田町大字赤岩字くらかけ 2 7 1 6 番地
 1 サントリー株式会社 医薬センター内

【氏名】 野村 正明

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 592142670

【氏名又は名称】 佐藤製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2
0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠式

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100092886

【弁理士】

【氏名又は名称】 村上 清

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9706781

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 局所投与用医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効成分、水不溶性高分子、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤を必須成分とし、必要に応じてその他の添加剤を配合した局所投与用医薬組成物。

【請求項 2】 ヒトを含む動物用の抗生物質製剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌剤、消炎剤、局所麻酔剤、血管収縮剤、ステロイドホルモン剤、抗ヒスタミン剤、プロスタグランジン製剤または鎮痒剤である、請求項 1 記載の局所投与用医薬組成物。

【請求項 3】 口腔内投与用である請求項 1 ないし 2 いずれかの局所投与用医薬組成物。

【請求項 4】 水不溶性高分子が、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー R S、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、メタアクリル酸コポリマー L、メタアクリル酸コポリマー S、エチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ロジン、サンダラック、セルロイド、シェラックおよびゼインからなる群から選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成物。

【請求項 5】 水不溶性高分子が溶解し、かつ水に対して相溶性を有する溶剤が、クエン酸トリエチル、トリアセチン、トリブチリン、ジアセチルエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびアセチルグリセリン脂肪酸エステルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成物。

【請求項 6】 その他の添加剤として、該溶剤に不溶性または難溶性の添加剤粉末を配合してなる、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成

物。

【請求項 7】 その他の添加剤として、pH調整剤を配合してなる、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成物。

【請求項 8】 その他の添加剤として、粘着剤および／または膨潤剤を配合してなる、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成物。

【請求項 9】 その他の添加剤として、油脂、脂肪酸およびその塩やエステル等の脂肪酸誘導体、界面活性剤、多価アルコール、および高級アルコールの群から選択される 1 種または 2 種以上のものを配合してなる、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成物。

【請求項 10】 徐放性製剤である、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項の局所投与用医薬組成物。

【請求項 11】 有効成分がペネム系抗生物質である、請求項 10 の局所投与用医薬組成物。

【請求項 12】 水不溶性高分子、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤を必須成分とし、必要に応じてその他の添加剤を配合した製剤用基剤。

【請求項 13】 局所投与用医薬組成物用である請求項 12 の製剤用基剤。

【請求項 14】 水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤と混合して局所投与用医薬組成物を製造するための該水不溶性高分子の使用。

【請求項 15】 水不溶性高分子と混合して局所投与用医薬組成物を製造するための、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤の使用。

【請求項 16】 歯周病治療のための有効成分、水不溶性高分子、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤を必須成分とし、必要に応じてその他の添加剤を配合した歯周病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、有効成分を局所投与するための技術に関し、具体的には、局所に適

用する以前には投与に適した柔らかいゲル状を呈し、適用後に硬化して局所に有効成分を長期間保持することができる製剤用基剤、および該基剤を用いて調製した、薬物の放出を制御された局所投与用医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

各種疾患に対する局所投与用の製剤としては、簡便に投与できて、さらに携帯用としての利便性が高い軟膏剤、ゲル製剤、クリーム剤等が利用されている。特に、微生物感染による局所的な炎症性疾患や化膿性、感染性疾患に対しては、抗生物質の軟膏剤が有用であり、各種の抗生物質を主成分とした治療剤が求められ、いくつかが使用されている。

【0003】

例えば、各種の抗生物質を主成分とした軟膏剤としては、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系およびクロラムフェニコール系等の抗生物質は、皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科、泌尿器科、婦人科に関しての炎症性疾患や化膿性疾患に汎用されている。具体的には、アミノグリコシド系抗生物質である硫酸カナマイシン軟膏、テトラサイクリン系抗生物質である塩酸テトラサイクリン軟膏およびクロラムフェニコール系抗生物質であるクロラムフェニコール軟膏は皮膚科用の化膿性疾患治療剤として市販され、マクロライド系抗生物質であるピマリシン製剤の眼軟膏も販売されている。また、テトラサイクリン系抗生物質である塩酸テトラサイクリンと酢酸ヒドロコルチゾンを含む軟膏剤は歯科・口腔外科用として販売されている。

【0004】

軟膏剤は、有効成分が安定に医薬組成物に配合されることが必要であり、特公平1-12728号においては、テトラサイクリン系の1つであるミノサイクリンまたはその医薬上許容される塩の水溶性高分子物質および多価アルコールからなるヒドロゲルに対して、マグネシウム化合物を配合することにより、抗生物質の安定化を図った局所投与用医薬組成物が局所投与用の歯周病疾患治療用としての用途が記載されている。

【0005】

さらに、軟膏剤を例えば歯周病の治療等の口腔内製剤として用いる場合には、有効成分が安定であるだけでなく、唾液・浸出液・血液による有効成分の流失をできるかぎり抑制することも必要である。特公平 2-34325 号においては、上記特公平 1-12728 号の技術を改良し、マグネシウム化合物(例えば、塩化マグネシウム(6水和物)) - 多価アルコール(例えば、グリセリン) - ミノサイクリンの組み合わせに加え、さらに、水溶性高分子物質(例えば、ヒドロキシエチルセルロース)、ある種のメタアクリル酸系コポリマー(例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS) およびその可溶化剤(例えば、トリアセチン)を適宜組み合わせ配合した組成物が、ミノサイクリンの安定性を損なうことなく、長時間投与部位に滞留し、効果が持続的なものであると記載している。また、特開平 7-89874 号には、疎水性軟膏基剤(例えば、プラスチックベース)、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール)、粘着性物質(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、およびアルミニウムを構成成分とする金属化合物(例えば、水酸化アルミニウム)および有効成分を配合することを特徴とする徐放性口腔用軟膏を記載している。この軟膏は、歯周ポケットに投与でき、かつ、患部で十分な有効成分濃度を長期間維持しながら、有効成分の利用率を高めることを目的としている。

【0006】

しかしながら、有効成分を安定に且つ長期間にわたって歯周ポケット等の局所に滞留させるための製剤技術の開発は、ようやく緒についたばかりであり、さらに優れた技術の開発が切望されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは上記状況に鑑み、有効成分を安定に且つ長期間に渡り放出させるには、組成物に適用後の保形性を付与する事が必要との着想を得て、鋭意製剤化技術の研究を重ねた結果、局所投与用硬化型製剤を開発し、本発明を完成した。

本発明は、適用された局所で少なくとも表面部分が硬化することにより、当該局所に長期間滞留して有効成分の効果を持続させることができる製剤用基剤、特に局所投与用製剤用基剤、典型的には口腔内投与用製剤用基剤を提供する。

【0008】

本発明は、上記基剤に有効成分を配合してなる、適用後に少なくとも表面部分が硬化して、局所に長期間滞留して有効成分の効果を長期間にわたって持続させることができる局所投与用製剤、特に口腔内投与用製剤を提供する。

【0009】

更に本発明は、上記基剤に歯周病治療のための有効成分を配合してなる、歯周ポケットに適用する以前には容易に適用できるようにゲル状であるが、適用後に少なくとも表面部分が硬化して歯周ポケットに長期間滞留し、有効成分の効果を持続させることができる、口腔内投与用の軟膏剤を提供する。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明の基剤は、水不溶性高分子、および該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤を必須成分とし、必要に応じてその他の添加剤を配合したものである。

【0011】

この基剤は、通常は柔らかいゲル状を呈し、クリームもしくは軟膏として指先で、チューブにより、または特別に設計されたシリンジ等の注入器具により、容易に局所（例えば、歯周ポケット）に適用することが可能である。水に対して相溶性を有する溶剤は、基剤からの流出に伴って適用局所の周囲に存在する水分が基剤の少なくとも表面部分に浸入することを可能にする。水分の浸入により、水不溶性高分子は少なくとも基剤の表面部分で硬化する。硬化した基剤は場合によっては弾力性を有する。基剤が硬化すること、場合によってはさらに弾力性を有することによって基剤は保形され、適用された基剤およびその中に含まれる有効成分が局所周囲の水分などの物理的な力により流失する不都合が防止され、さらには有効成分の組織への放出の制御が可能となる。

【0012】

本発明で使用する水不溶性高分子の例は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS、エチルセルロース、ポリビニルア

セタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ロジン、サンダラック、セルロイド、シェラックおよびゼインからなる群から選択される 1 種または 2 種以上である。しかし、これらに限らず、有効成分の添加成分として使用可能な水不溶性高分子を適宜選択して用いることができる。

【0013】

基剤中の水不溶性高分子またはその配合量は、溶剤に溶解し、溶剤と組み合わせたときゲル状物を形成するように適宜選択する。使用時や製造時の取り扱いに影響する粘性や流動性を考慮して、典型的には組成物全体に対して約 5～40 重量%、シリンジを用いた投与形態を考慮した場合には特に約 10～30 重量%が好ましい。

【0014】

水不溶性高分子を溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤の例は、クエン酸トリエチル、トリアセチン、トリブチリン、ジアセチルエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびアセチルグリセリン脂肪酸エステルからなる群から選択される 1 種または 2 種以上である。しかし、これらに限らず、有効成分の添加剤成分として使用可能な溶剤を適宜選択して用いることができる。

【0015】

基剤中の溶剤およびその配合量は、水不溶性高分子と組み合わせたときゲル状物を形成するように適宜選択する。使用時や製造時の取り扱いに影響する粘性や流動性を考慮して、典型的には組成物全体に対して約 30～95 重量%、シリンジを用いた投与形態を考慮した場合には特に約 40～70 重量%が好ましい。

【0016】

本発明の基剤は、製剤分野でよく使用されているその他の添加剤を配合してもよい。そのような添加剤の種類および使用量は、当業者が必要に応じて決定する

ことができる。添加剤の例として、有効成分の安定性、局所での有効成分の溶解性等を改良するためのpH調整剤（例えば、アジピン酸、フマル酸等の有機酸、リン酸塩等の無機塩、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム等のキレート剤）、適用組織への滞留性を改良するための粘着剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、プルラン、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、サイリウムガム、ゼラチン、寒天、カラギーナン、デキストリン）、膨潤剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、クロスポビドン、デンプン、部分 α 化デンプン、アクリル酸デンプン）、基剤からの溶剤の浸出性を変化させることにより、基剤の硬化する速度及び有効成分の放出性をコントロールするための油脂（例えば、パラフィン、カルナウバロウ、ナタネ油、オリーブ油、オレンジ油、ユーカリ油、ラッカセイ油、小麦胚芽油、カカオ脂、ゴマ油、サラシミツロウ、白色ワセリン、マイクロクリスタリンワックス）、脂肪酸およびその塩やエステル等の誘導体（例えば、ステアリン酸、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ハードファット、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ミリスチン酸イソプロピル）、界面活性剤（例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ラウロマクロゴール、セトマクロゴール、モノステアリン酸グリセリン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシシル）、多価アルコール・高級アルコール（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、セタノール）が挙げられる。製剤の物性および有効成分の放出性の点からステアリン酸およびステアリルアルコールは特に好ましい。添加剤として油脂を配合する場合は、使用する溶剤と相溶性を有するものが好ましい。常温で固体の油脂は、加熱して溶剤に溶解し冷却して用いる。

【0017】

上記の添加剤の配合量は製剤あるいは製剤用基剤として求められる物性、放出性などの点から適宜設定される。

【 0 0 1 8 】

本発明の基剤を口腔内投与用組成物の調製のために使用する場合、口腔内局所への適用前の粘性、曳糸性等の物性を改良するために、溶剤に不溶性または難溶性の添加剤粉末を配合してもよい。その例は、ポリエチレン末、硬化植物油粉末、タルク、ステアリン酸マグネシウム、糖アルコール、無水二酸化ケイ素、リン酸水素カルシウム、カルナウバロウ、カオリン、合成ケイ酸アルミニウム、酸化チタン、炭酸カルシウム、ベントナイトである。製剤の物性および有効成分の放出性の点からポリエチレン末、硬化植物油粉末およびカルナウバロウは特に好ましい。

【 0 0 1 9 】

溶剤に不溶性の添加剤粉末またはその配合量は、製造上の取り扱い、口腔内局所への適用前の粘性、曳糸性等の物性を改良するために適宜選択する。典型的な配合量は組成物全体に対して、約 5 ～ 5 0 重量%である。また組成物中での分散安定性の点から、その比重は使用する溶剤に対して、0. 5 ～ 1. 5 の範囲が好ましく、また粒子径は 1 0 0 μ m 以下、さらには 1 0 μ m 以下が好ましい。

【 0 0 2 0 】

本発明は、上記基剤に有効成分を配合して製造され、適用以前にはゲル状もしくは軟膏状を呈するが、局所に適用された後に速やかに表面部分が硬化して、局所に長期間滞留し、その間に有効成分を局所に徐々に放出する、局所投与用医薬組成物もしくは軟膏製剤をも提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明の局所投与用医薬組成物は、適用範囲を特に限定されるものではなく、例えば眼科（眼粘膜）、耳鼻咽喉科（鼻腔内、口腔内）、歯科（歯周病・う蝕等）、口腔外科（術前・術後処置等）、婦人科（膣腔内）、消化器内科（直腸腔内等）、泌尿器科、皮膚科および形成外科（創傷面、褥瘡面等）の各領域の局所に用いることができる。また、動物用医薬として同様の用途に用いることができる。

【 0 0 2 2 】

本発明の組成物において、有効成分の配合量は求める効果を得るために適宜

決定してよいが、好ましい範囲は基剤全体に対して、約 0.001 重量%～約 30 重量%、さらに好ましくは約 0.01 重量%～約 10 重量%である。有効成分は溶剤に溶解、分散もしくは懸濁した状態で存在させることができる。有効成分は選択した溶剤に溶解して基剤中に配合してもよく、溶剤に十分に溶解しない場合には微粒子末としてあるいは溶剤中に分散もしくは懸濁させた状態で基剤に配合してもよい。基剤からの放出速度の抑制や有効成分の安定性を高める等の目的で、製造方法または適用方法等に応じて、有効成分を微粒子末、分散物または懸濁物として配合することができる。

【0023】

さらに、結晶または結晶性の粉末である原薬を用い、これを直接基剤に分散させるのみでは全質均等になり難い場合には、製造過程において、基剤と練合する前に、原薬を粉砕して粒度を小さくするか、または、ある種の溶剤に溶解して用いてもよい。

【0024】

原薬を粉砕して用いる場合、有効成分粒子径は特に限定されないが、製造工程の取り扱い上、好ましくは約 1 μm ～約 500 μm 、さらに好ましくは約 10 μm ～約 200 μm である。

【0025】

有効成分は、組織への放出速度制御および安定性向上のために必要があれば、予め前処理して配合してもよい。その例として、コーティング処理、マイクロカプセル化、多孔質物質への吸着、イオン交換樹脂への吸着が挙げられる。これらの技術は製剤技術の分野でよく知られている。

【0026】

本発明の局所投与用医薬組成物は抗生物質製剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌剤、消炎剤、局所麻酔剤、血管収縮剤、ステロイドホルモン剤、抗ヒスタミン剤、プロスタグランジン製剤または鎮痒剤として使用可能である。それらに配合できる有効成分は特に限定されない。有効成分の例としては、抗生物質製剤にはアンピシリンのような β ラクタム、硫酸カナマイシンのようなアミノグリコシド系、塩酸テトラサイクリンやミノサイクリンのようなテトラサイクリン

系、硫酸ポリミキシンBのようなポリペプチド系、クラリスロマイシンのようなマクロライド系、クロラムフェニコールのようなクロラムフェニコール系等の抗生物質が配合される。抗菌剤にはトスフロキサシントシレートのようなニューキノロン系やスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤等の合成抗菌剤が配合される。また抗真菌剤にはアムホテリシンのようなポリエンマクロライド系あるいはアゾール系等が配合される。抗ウイルス剤には、アシクロビルやピタラピン等が配合される。殺菌剤には塩化セチルピリジニウムやポビドンヨード等が配合される。消炎剤にはグリチルリチン酸ジカリウムや塩化リゾチーム等が配合される。局所麻酔剤にはリドカインや塩酸ジブカイン等が配合される。血管収縮剤には、塩酸ナファゾリンやd l-塩酸メチルエフェドリンが配合される。ステロイドホルモン剤には酪酸ヒドロコルチゾン等、抗ヒスタミン剤には塩酸ジフェンヒドラミンやマレイン酸クロルフェニラミン等が配合される。プロスタグランジン製剤にはジノプロスト、ジノプロストン等が配合される。鎮痒剤にはクロタミトン等が配合される。

【0027】

眼科、耳鼻咽喉科、歯科、口腔外科、婦人科、消化器内科、皮膚科、泌尿器科、形成外科等の各領域の疾患に対し、治療または予防の目的で各組成物を単独で、または2種以上配合して用いることができる。

【0028】

特に、口腔内製剤は本発明の好ましい態様の一つである。ペネム系の化合物は、ペニシリンとセファロスポリンの構造を融合するという概念に基づいて設計された非天然型の β ラクタム系化合物であり（例えばWoodward, R.B., In Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics; Elks, J., Ed; The Chemical Society; London, 1977; Spec. No. 28, p 167-180、特開昭61-207387号、特開昭63-162694号、特開昭60-222486号および特開昭54-119486号）、 β ラクタム系抗生物質のペニシリン系抗生物質およびセフェム系抗生物質が有する幅広い抗菌スペクトルおよび高い安全性と、カルバペネム系抗生物質がもつ強い抗菌力および β ラクタマーゼに対する高い安定性を兼ね備えた新しいタイプの抗生物質であり、現在、(+)-(5R, 6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエ

チル]-7-オキソ-3-[(R)-2-テトラヒドロフリル]-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウムの2.5水和物(ファロペネムナトリウム、以下化合物1という)が種々の感染症の経口治療薬として使用されており、ペネム環という新規な骨格により、メチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA)、化膿連鎖球菌、肺炎球菌のみならず、従来の β -ラクタム薬では十分効果が及ばなかったペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、口腔連鎖球菌、腸球菌をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌活性を示し、また、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌、バクテロイデス属などの嫌気性菌まで幅広く抗菌力を示すことが報告されている(化学療法の領域, Vol.13, No.10, p.74-80, 1997)。さらに、*Porphyromonas gingivalis*をはじめとする歯周炎の病原性菌に対する強い抗菌活性(CHEMOTHERAPY, Vol.42, S-1, p.38-50, 1994)の他、近年耐性化が目立っている菌性感染症由来の菌種に対しても強い抗菌活性をもつことが報告されている(日本化学療法学会雑誌, Vol.45, No.11, p.965-971, 1997)。

【0029】

ペネム系化合物は、一般的に他の β -ラクタム系化合物と同様、加水分解や酸化、光異性化など化学的に非常に不安定な物質であり、これが有する炎症性疾患や化膿性疾患、耐性菌感染による疾患に対する優れた有効性を局所的に利用する局所投与用医薬組成物を製造することが困難である。しかして、水不溶性高分子および該水不溶性高分子が溶解しかつ水に相溶性を有する溶剤を必須成分とする本発明の基剤は、ペネム系化合物を懸濁もしくは分散粒子として長期間安定に保持できることも見いだされた。

【0030】

本発明の局所投与用医薬組成物は、局所への適用以前は軟膏状もしくはゲル状であり、シリンジ等を用いて投与可能である。投与後、本製剤は含有する溶剤の浸出および/または水分の吸収とともに表面部分に水不溶性の皮膜を形成し、やがて製剤全体が硬化し保形され、局所に長期間滞留する。滞留する期間は数週間にわたり設計可能である。そのため、本発明の組成物は内包する有効成分を徐々に放出し、長期間にわたり局所で有効成分濃度を維持する徐放性製剤の設計にも

適している。

【0031】

【実施例】

以下の実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。これらの実施例は発明の範囲を限定するものではない。

【0032】

実施例 1 以下の基剤および製剤を調製した。なお、各組成物の処方を表 1、表 2、表 4、表 5 または表 7 に示す。

基剤例 1

アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS（商品名オイドラギット RS、ドイツ連邦共和国のレーム社製）をクエン酸トリエチルに 90℃ で加温溶解し室温まで放冷後、減圧下脱泡し組成物を得た。

【0033】

基剤例 2～4

アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS をクエン酸トリエチルに 90℃ で加温溶解し室温まで放冷後、ポリエチレン末を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。

【0034】

基剤例 5

アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS をクエン酸トリエチルに 90℃ で加温溶解し室温まで放冷後、食用青 1 号を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。

【0035】

基剤例 6

アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS をクエン酸トリエチルに 90℃ で加温溶解し室温まで放冷後、食用青 1 号およびポリエチレン末を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。

【0036】

基剤例 7

エチルセルロースをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し、熱時ステアリルアルコールを添加して均一に混合した。室温まで放冷後、食用青1号を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。

【0037】

比較基剤例1

グリセリンにヒドロキシエチルセルロースおよび塩化マグネシウム（6水和物）を分散し、100℃に加熱して溶解した。溶解後、50℃に冷却し混合物を得た。一方、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSをトリアセチンに溶解した液を作成し、これを前記混合物に加え均一に混合して組成物を得た。

【0038】

比較基剤例2

プラスチベース、水酸化アルミニウム、プロピレングリコールおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に混和し、組成物を得た。

【0039】

比較基剤例3

比較基剤例1に適当量の食用青1号を配合した処方とした。グリセリンにヒドロキシエチルセルロースおよび塩化マグネシウム（6水和物）を分散し、100℃に加熱して溶解した。溶解後、50℃に冷却し混合物を得た。一方、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSをトリアセチンに溶解した液を作成し、この液と食用青色1号を前記混合物に加え均一に混和し組成物を得た。

【0040】

比較基剤例4

比較基剤例2に適当量の食用青1号を配合した処方とした。プラスチベース、水酸化アルミニウム、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび食用青1号を均一に混和し、組成物を得た。

【0041】

製剤例1

アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し室温まで放冷後、ミノサイクリン塩酸塩およびポリエチレン粉末

を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ミノサイクリン塩酸塩は、日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0042】

比較製剤例 1

グリセリンにヒドロキシエチルセルロースおよび塩化マグネシウム（6水和物）を分散し、100℃に加熱して溶解した。溶解後、50℃に冷却し、ミノサイクリン塩酸塩を添加、均一に溶解して混合物を得た。一方、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSをトリアセチンに溶解した液を作成し、これを前記混合物に加え均一に混合して組成物を得た。

【0043】

製剤例 2

アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し室温まで放冷後、ファロペネムナトリウムおよびポリエチレン末を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ファロペネムナトリウムは日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0044】

製剤例 3

エチルセルロースをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し室温まで放冷後、ファロペネムナトリウムおよびポリエチレン末を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ファロペネムナトリウムは日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0045】

製剤例 4

アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSおよびエチルセルロースをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し室温まで放冷後、ファロペネムナトリウムおよびポリエチレン末を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ファロペネムナトリウムは日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0046】

製剤例 5

アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSをトリアセチンに90℃で加温溶解し室温まで放冷後、ファロペネムナトリウムおよびポリエチレン末を添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ファロペネムナトリウムは日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0047】

製剤例 6

エチルセルロースをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し、熱時ステアリン酸を添加し均一に混和した。室温まで放冷後、ファロペネムナトリウムを添加して均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ファロペネムナトリウムは日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0048】

製剤例 7

エチルセルロースをクエン酸トリエチルに90℃で加温溶解し、熱時ステアリンアルコールを添加し均一に混和した。室温まで放冷後、ファロペネムナトリウムを添加し均一に混和した後、減圧下脱泡し組成物を得た。なお、ファロペネムナトリウムは日局標準篩の100号を通過し200号に残留するものを使用した。

【0049】

実施例 2 製剤の保形性評価（針入試験）

投与部位での滞留性を持たせるために、本発明の基剤は投与後に、溶剤の流出および水分の浸入により経時的に硬化するという特徴がある。そこで、局所に適用された基剤の硬度の変化をモデルを用いてレオメーターにて評価した。

【0050】

具体的には直径10.0mm、深さ5.0mmの円筒状のポケットに基剤を満たし、37℃の精製水中に静置した。試験開始時（0時間）、24時間および48時間の各時点において、各基剤をレオメーター（不動工業（株）製、NRM-3002D型）を用いて、プランジャー（針先端径：4.0mmφ）を20mm/分の速

度で針入させ、経時的な応力を測定した。試験に用いた基剤の処方を表 1 および表 2 に示す。

【0051】

一定速度で針入させたとき、基剤が硬化した場合、基剤が破壊された時点で応力に変曲点が認められる。この時点の応力を最大弾性応力（g）、針入距離を弾性限界距離（mm）として表 3 および図 1 ～ 図 3 に示す。

【0052】

その結果、比較基剤例 1、および 2 の基剤では、0 時間、24 時間および 48 時間のいずれの時点においても変曲点は認められず、基剤が硬化することにはなかった。一方、本発明の基剤例 1、2、3 および 4 については、変曲点は 0 時間の時点では認められなかったが、24 時間では、針入距離 1.2 ～ 2.1 mm にて変曲点が認められた。従って、本発明の基剤例 1、2、3 および 4 については、精製水中に保存される間に基剤が硬化し保形する特性が認められた。また、水不溶性高分子の配合量や、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤の配合量により、硬化程度の異なる組成物が得られることが判る。

【0053】

特に基剤 3 および 4 では、48 時間の時点での最大弾性応力および変曲点までの距離（弾性限界距離）は共に 24 時間の時点とほぼ同等であることから、本発明では、一定時間経過した後に特性がほぼ一定に保たれるような組成物の設計が可能であることが示された。

【0054】

【表 1】

| 成分 | 基剤例 1 | 基剤例 2 | 基剤例 3 | 基剤例 4 |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| オイドラギット RS | 35 | 6 | 13 | 20 |
| クエン酸トリエチル | 65 | 54 | 51 | 47 |
| ポリエチレン末 | | 40 | 36 | 33 |
| 合計 | 100 | 100 | 100 | 100 |

(単位：%)

【0055】

【表2】

| 成分 | 比較基剤例 1 | 比較基剤例 2 |
|-------------------|---------|---------|
| オイドラギット RS | 2.06 | |
| ヒドロキシエチルセルロース | 4.12 | |
| 塩化マグネシウム・6水和物 | 5.15 | |
| グリセリン | 76.30 | |
| トリアセチン | 12.37 | |
| プラスチックベース | | 79.89 |
| 水酸化アルミニウム | | 2.76 |
| プロピレングリコール | | 2.04 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | | 15.31 |
| 合計 | 100 | 100 |

(単位：%)

【0056】

【表3】

測定結果

| 時間 | 本発明の基剤例 | | | | 比較基剤例 | |
|-------------|---------|-----|-----|-----|-------|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 |
| 最大弾性応力 (g) | 変曲点 | 変曲点 | 変曲点 | 変曲点 | 変曲点 | 変曲点 |
| 0時間 | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 弾性限界距離 (mm) | | — | — | — | — | — |
| 最大弾性応力 (g) | 16 | 28 | 33 | 82 | 変曲点 | 変曲点 |
| 24時間 | | | | | なし | なし |
| 弾性限界距離 | 1.5 | 1.2 | 1.4 | 2.1 | — | — |

| 離 (mm) | | | | | | | |
|--------|-------|------|------|------|------|-----|-----|
| 4 8 時間 | 最大弾性応 | 1 3 | 1 5 | 2 9 | 8 0 | 変曲点 | 変曲点 |
| | 力 (g) | | | | | なし | なし |
| | 弾性限界距 | 1. 4 | 1. 3 | 1. 2 | 2. 0 | — | — |
| 離 (mm) | | | | | | | |

【0057】

実施例 3 基剤の保形性の評価

本発明の基剤は、歯周ポケット等の局所に適用したとき、基剤の少なくとも表面部分が硬化して、長期間適用時の形を保つことができる。この性質を確認するため以下の試験を行った。

【0058】

歯周ポケットのモデルとして、幅 10 mm、深さ 20 mm のスリットを入れた 2 % 寒天ゲルを使用した。幅 5 mm × 長さ 30 mm × 厚さ 0.02 mm のプラスチック片の先端に各製剤を約 10 mg 塗布し、2 % 寒天ゲルに設けた幅 10 mm 深さ 20 mm のスリット部に挿入した。この寒天ゲルを 37℃ の恒温槽に保管し、一定時間静置後にプラスチック片を抜き取り、有効成分の代わりに食用色素を配合した基剤の保形性の確認を行った。試験に用いた基剤の処方を表 4 に示す。

【0059】

その結果、図 4 に示すとおり、本発明の基剤例 5、6 および 7 はいずれも 48 時間後まで最初の形状をほぼ完全に保持していた。これに対し、比較基剤例 3 は 6 時間後には約半分、24 時間後にはほぼ全体の形状が消失し、比較基剤例 4 は 1 時間後には約半分、6 時間後にはほぼ全体の形状が消失した。従って、本発明の基剤は保形性に優れ、局所での滞留性が良好であることが示された。

【0060】

【表 4】

| 成分 | 基剤例 5 | 基剤例 6 | 基剤例 7 | 比較基 剤例 3 | 比較基 剤例 4 |
|---------|----------|----------|----------|-------------|-------------|
| 食用青 1 号 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |

| | | | | | |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| エチルセルロース | - | - | 16.29 | - | - |
| オイドラギット R S | 34.93 | 26.48 | - | 2.06 | - |
| クエン酸トリエチル | 64.87 | 49.90 | 63.14 | - | - |
| ポリエチレン末 | - | 23.42 | - | - | - |
| ステアリルアルコール | - | - | 20.37 | - | - |
| ヒドロキシエチルセルロース | - | - | - | 4.12 | - |
| 塩化マグネシウム 6 水和物 | - | - | - | 5.14 | - |
| トリアセチン | - | - | - | 12.35 | - |
| グリセリン | - | - | - | 76.13 | - |
| プラスチックベース | - | - | - | - | 79.73 |
| 水酸化アルミニウム | - | - | - | - | 2.75 |
| プロピレングリコール | - | - | - | - | 2.04 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | - | - | - | - | 15.28 |
| 合計 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

(単位：%)

【 0 0 6 1 】

実施例 4 in vitro 法による薬物放出速度の確認

製剤例 1 ～ 7 の製剤からの薬物放出速度を、in vitro 法で確認した。投与部位における薬物の放出速度を確認するため、歯周ポケットのモデルを用いて試験を行った。具体的には、先端部の内径が 3 0 0 μm のシリンジに充填した組成物を幅 5 mm × 長さ 3 0 mm × 厚さ 0 . 0 2 mm のプラスチック片の先端に略円形に約 1 0 mg を正確に計量して塗布し、2 % 寒天ゲルに設けた幅 1 0 mm 深さ 2 0 mm のスリット部に挿入した。この寒天ゲルを 3 7 ℃ の恒温槽に保管し、一定時間後にプラスチック片を抜き取り、製剤中に残留する薬物の定量を行った。

【 0 0 6 2 】

ファロペネムナトリウムの分析条件：オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したステンレス製の高速液体クロマトグラフ用カラムを用いた。カラム温度は 4 0 ℃ に設定した。移動相には、リン酸二水素ナトリウム 3 . 1 g を水 / アセトニ

トリル／1 mol/l リン酸水溶液混液（200 ml：900 ml：10 ml）に加えたものを用いた。流量はファロペネムナトリウムの保持時間が約14分になるように調整した。検出器には紫外吸光光度計を用い、305 nmの測定波長を用いた。

【0063】

ミノサイクリン塩酸塩の分析条件：オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したステンレス製の高速液体クロマトグラフ用カラムを用いた。カラム温度は40℃に設定した。移動相には、トリエチルアミン20.2 gを水／アセトニトリル混液（100 ml：50 ml）に溶かし、リン酸を加えてpH 2.2に調整したものを用いた。流量はミノサイクリン塩酸塩の保持時間が約14分になるように調整した。検出器には紫外吸光光度計を用い、354 nmの測定波長を用いた。

分析に使用した製剤の処方を表5および表7に、それらに対応する分析結果を表6および表8に示す。

【0064】

その結果、有効成分としてミノサイクリン塩酸塩を用いた製剤例1と比較製剤例2を比較した場合、製剤の保形性の良好な製剤例1は局所に滞留する有効成分の残存量が多かった。また、有効成分としてファロペネムナトリウムを用いた製剤2～7の結果から、水不溶性高分子、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶性を有する溶剤、およびその他の添加剤の種類および／または配合量の違いにより、有効成分の放出速度を任意に制御できることが示された。

【0065】

【表5】

製剤例1および比較例1の処方

| 成分 | 製剤例1 | 比較製剤例1 |
|------------------------|------|--------|
| ミノサイクリン塩酸塩 | 2 | 2 |
| アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS | 26 | 2 |
| クエン酸トリエチル | 49 | |
| ポリエチレン末 | 23 | |
| ヒドロキシエチルセルロース | | 4 |

| | | |
|---------------|-----|-----|
| 塩化マグネシウム・6水和物 | | 5 |
| グリセリン | | 75 |
| トリアセチン | | 12 |
| 合計 | 100 | 100 |

(単位：%)

【0066】

【表6】

製剤中のミノサイクリン塩酸塩残存量 (%)

| 時間 | 製剤例1 | 比較製剤例1 |
|------|------|--------|
| 2hr | 94.3 | 47.1 |
| 18hr | 28.8 | 4.4 |

【0067】

【表7】

製剤例2～7の処方

| 成分 | 製剤例2 | 製剤例3 | 製剤例4 | 製剤例5 | 製剤例6 | 製剤例7 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|
| ファロペナムナトリウム | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| エチルセルロース | | 14 | 7 | | 16 | 16 |
| アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS | 26 | | 13 | 26 | | |
| クエン酸トリエチル | 49 | 54 | 52 | | 62 | 62 |
| トリアセチン | | | | 49 | | |
| ポリエチレン末 | 23 | 30 | 26 | 23 | | |
| ステアリン酸 | | | | | 20 | |
| ステアリルアルコール | | | | | | 20 |
| 合計 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

(単位：%)

【0068】

【表 8】

製剤中のファロペネムナトリウム残存量 (%)

| 時間 | 製剤例2 | 製剤例3 | 製剤例4 | 製剤例5 | 製剤例6 | 製剤例7 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 2 h r | 48.9 | 97.2 | 59.2 | 34.2 | 89.8 | 91.7 |
| 1 8 h r | 6.9 | 9.3 | 8.1 | 5.5 | 26.5 | 43.3 |

【図面の簡単な説明】

【図 1】 局所に適用された本発明の基剤の硬度がどのように変化するかを評価するための試験において、試験開始時（精製水中の浸漬 0 時間）の基剤をレオメーターで測定した結果を示すグラフである（実施例 2）。

【図 2】 局所に適用された本発明の基剤の硬度がどのように変化するかを評価するための試験において、37℃の精製水中に 24 時間浸漬した基剤をレオメーターで測定した結果を示すグラフである（実施例 2）。

【図 3】 局所に適用された本発明の基剤の硬度がどのように変化するかを評価するための試験において、37℃の精製水中に 48 時間浸漬した基剤をレオメーターで測定した結果を示すグラフである（実施例 2）。

【図 4】 本発明の基剤の良好な滞留性を寒天ゲル中において調べた結果を示す写真である（実施例 3）。

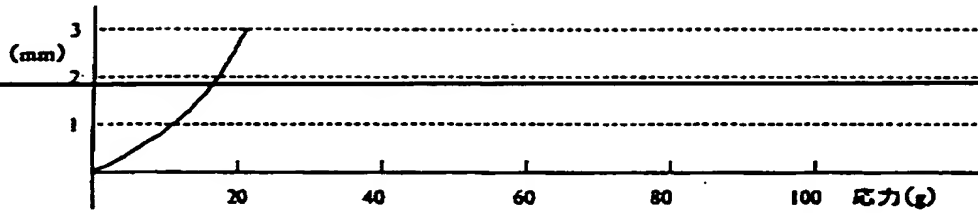
【書類名】 図面

【図 1】

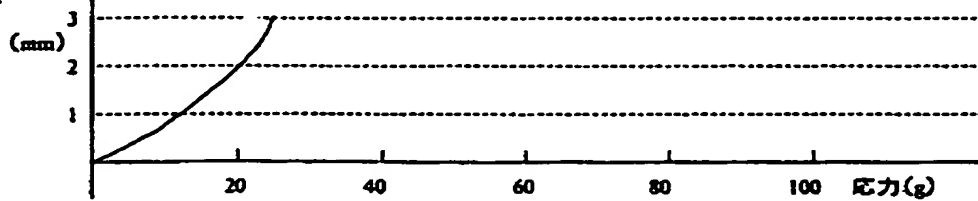
レオメーターによる計入試験

浸漬時間 0時間

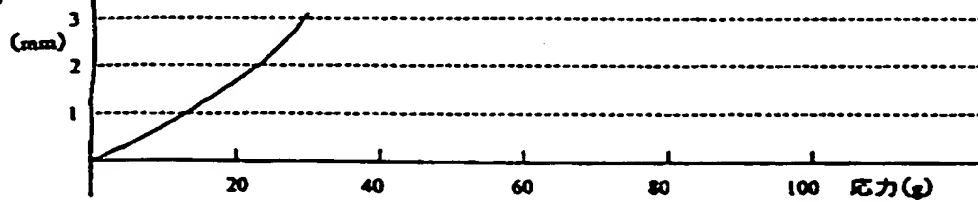
基剤例 1



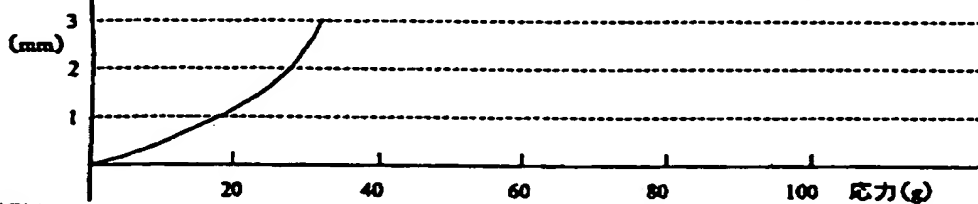
基剤例 2



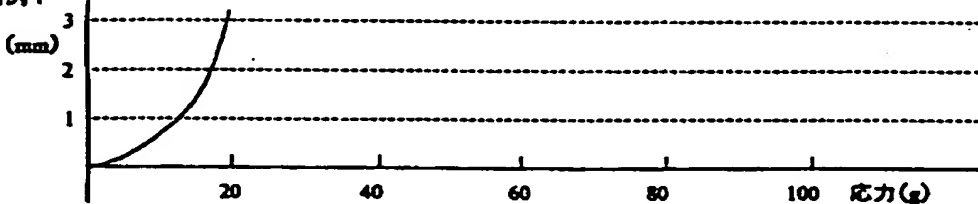
基剤例 3



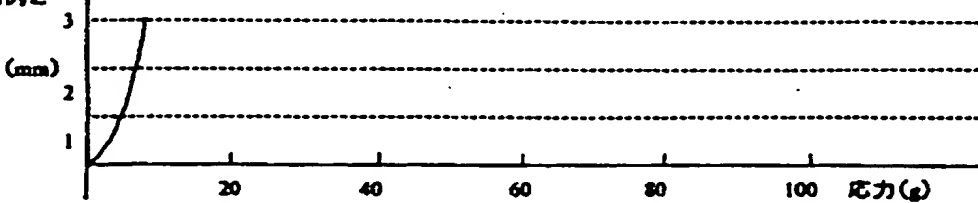
基剤例 4



比較基剤例 1



比較基剤例 2

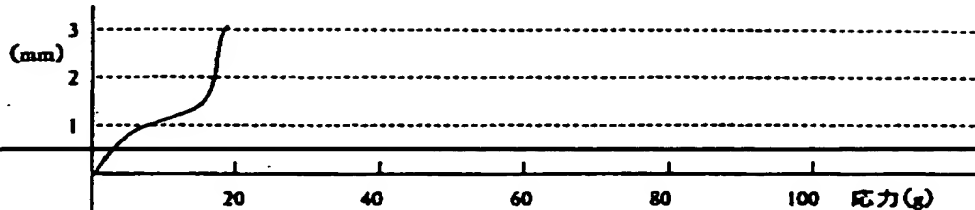


【図 2】

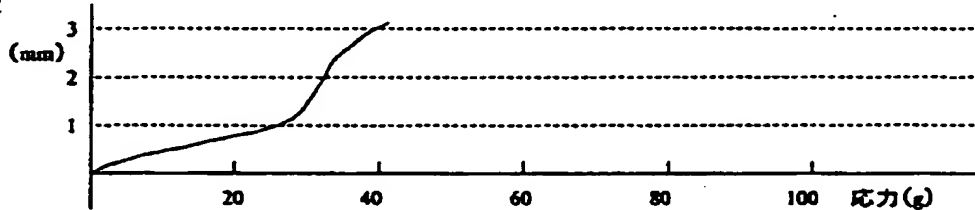
レオメーターによる計入試験

浸漬時間 24 時間

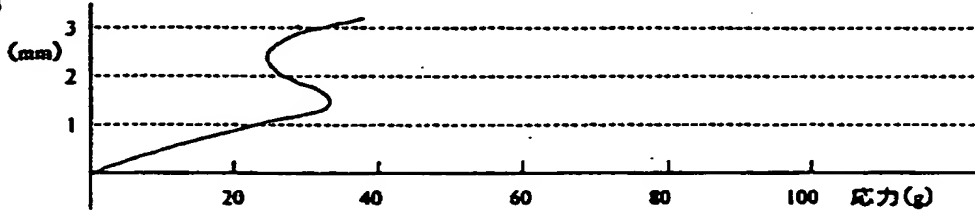
基剤例 1



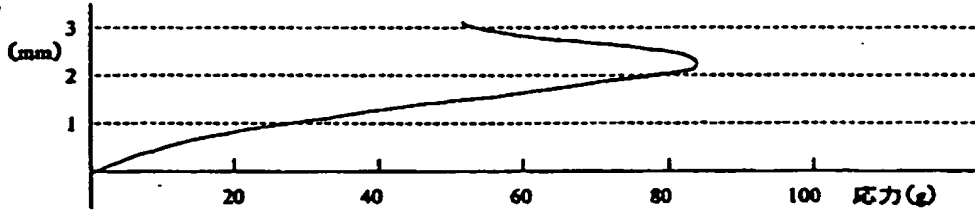
基剤例 2



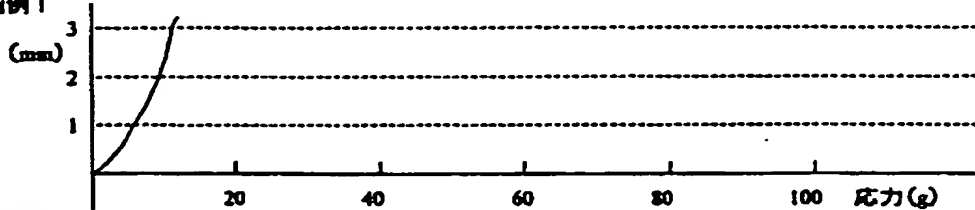
基剤例 3



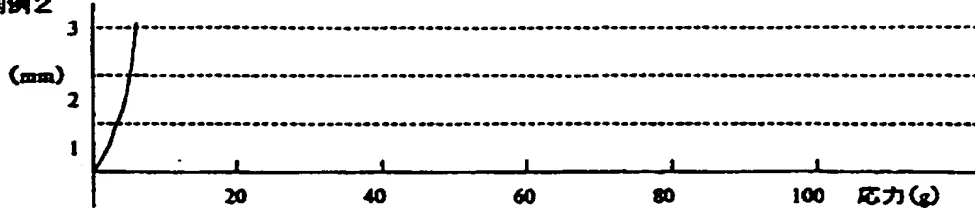
基剤例 4



比較基剤例 1



比較基剤例 2

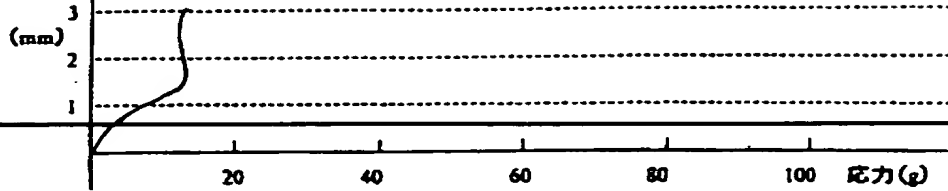


【図 3】

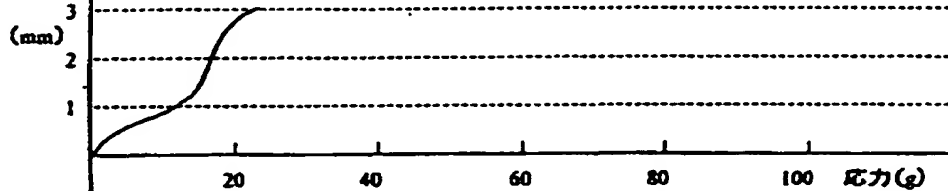
レオメーターによる針入試験

浸漬時間 48時間

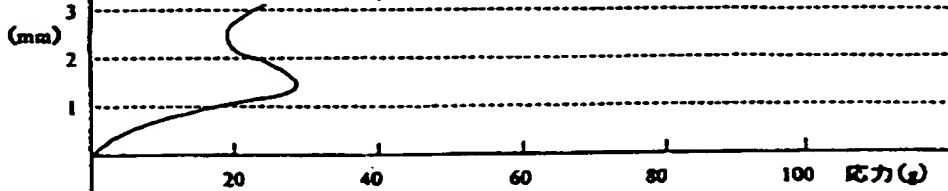
基剤例 1



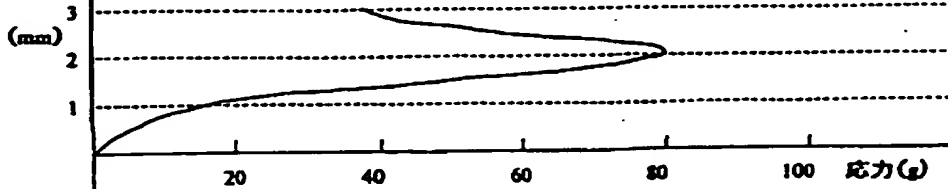
基剤例 2



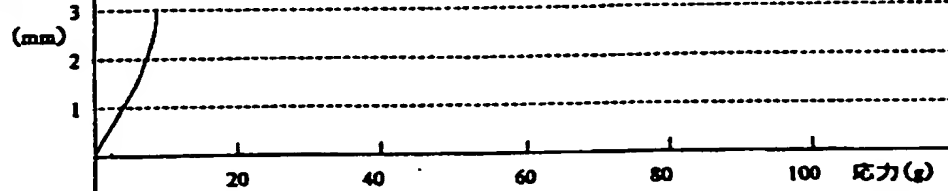
基剤例 3



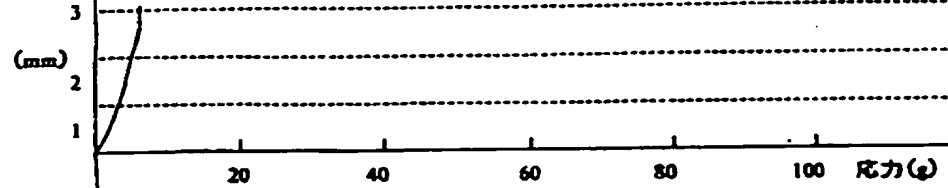
基剤例 4



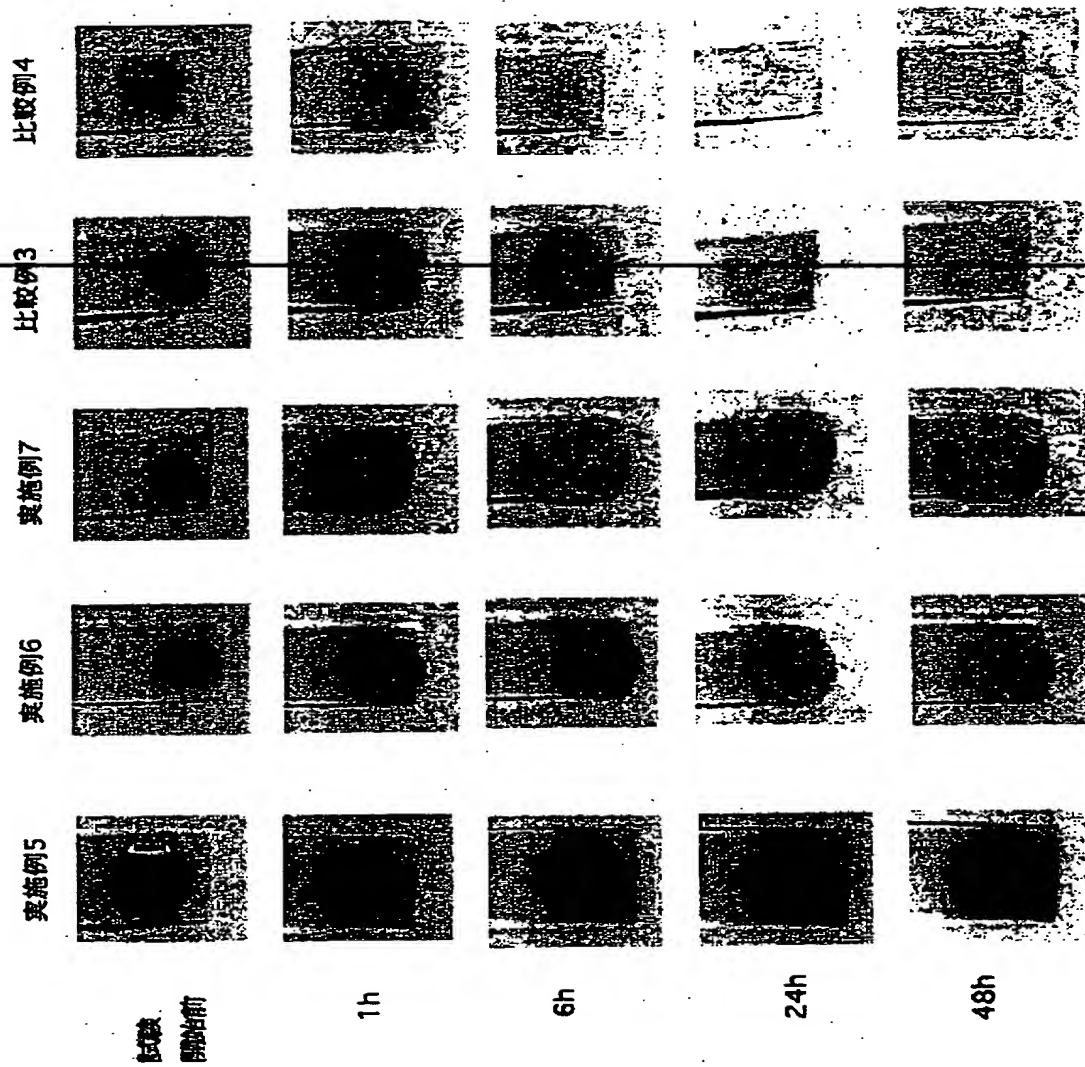
比較基剤例 1



比較基剤例 2



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 適用局所に長期間滞留して有効成分の放出速度の制御が可能な局所投与用医薬組成物を提供する。

【解決手段】 有効成分、水不溶性高分子、該水不溶性高分子が溶解しかつ水に対して相溶容性を有する溶剤を必須成分とし、必要に応じてその他の添加剤を配合した局所投与用医薬組成物。

【選択図】 なし

特平 11-198012

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001904]

1. 変更年月日 1990年 8月13日

【変更理由】 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

氏 名 サントリー株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592142670]

1. 変更年月日 1995年 5月16日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

氏 名 佐藤製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)